22. MEDICAŢIA IMUNOSUPRESOARE ÎN NEFROLOGIE

I. CORTICOTERAPIA SISTEMICĂ

Glucocorticoizii sunt utilizaţi ca agenţi terapeutici de peste 40 ani, fiind şi astăzi *piatra de temelie a terapiei imunosupresoare* în numeroase boli inflamatorii, alergice şi autoimune, acute şi cronice, sistemice sau de organ, precum şi în oncologie şi în transplantele de organe.

1. Mecanism de acţiune:

La nivel molecular, glucocorticoizii interacţionează cu receptori specifici citosolici. Complexele steroid-receptor migrează către nucleu, unde se leagă de secvenţele reglatoare ale anumitor gene (*glucocorticoid-responsive elements*), modulând expresia acestora, fie în sens pozitiv, fie în sens negativ. La nivel celular, glucocorticoizii *inhibă funcţiile tuturor celulelor implicate în răspunsul imun şi inflamator*:

- inhibă diferenţierea şi funcţiile *macrofagelor*: expresia MHC de clasă II, producţia unor citokine (IL-1, IL-6, TNFα), prostaglandine şi leucotriene proinflamatorii;
- inhibă adeziunea *neutrofilelor* la endoteliul vascular (împiedicând astfel diapedeza);
- inhibă acumularea *eozinofilelor* şi a *mastocitelor* în focarele alergice;
- inhibă numeroase funcţii ale *celulelor endoteliale*, precum: expresia MHC de clasă II, expresia moleculelor de adeziune (ELAM-1 şi ICAM-1), secreţia unor factori ai complementului (C3 şi factorul B), a IL-1 şi a ciclooxigenazei-2;
- inhibă funcţiile *fibroblastelor*: proliferarea, sinteza de colagen, IL-1, TNFα, metaloproteinaze şi metaboliţi ai acidului arahidonic;
- blochează numeroase procese implicate în activarea *limfocitelor T*, ca: fosforilarea tirozinei, calciu-calmodulin kinaza II şi transcripţia genei IL-2; de asemenea, deprimă sinteza altor citokine secretate de către celulele T: IL-3, -4 şi –6 şi IFNγ; ca urmare, glucocorticoizii inhibă generarea, proliferarea şi funcţiile limfocitelor T helper, supresor şi citotoxice;

Manual de nefrologie

- inhibă proliferarea *limfocitelor B* şi, mai ales, a producţiei de *anticorpi*, ca urmare a inhibării activităţii limfocitelor T helper şi a citokinelor (IL-1 – 6 şi IFNγ).

2. Indicaţii:

- *Dermatologie*: dermatită de contact alergică, dermatită atopică, eczemă, psoriazis, dermatită seboreică, dermatită exfoliativă, lichen cronic, pemfigus,
- *Oftalmologie*: conjunctivită alergică, iridociclită, keratită, nevrită optică, uveită difuză posterioară, ulcere corneene alergice,
- *ORL*: rinită alergică, rinită vasomotorie non-alergică, polipoză nazală,
- *Pneumologie*: astm bronşic, BPOC
- *Gastro-enterologie*: boala Crohn, colită ulceroasă, hepatită autoimună,
- *Nefrologie*: glomerulonefrite, nefrite interstiţiale alergice, nefropatia lupică, vasculitele renale,
- *Hematologie/oncologie*: anemii hemolitice autoimune, purpura trombocitopenică idiopatică, leucemii, limfoame,
- *Endocrinologie*: boala Basedow, boala Addison,
- *Neurologie*: distrofie musculară, scleroză multiplă,
- *Boli autoimune sistemice*: colagenoze, vasculite
- *Reacţii alergice* medicamentoase şi post-transfuzionale,
- *Transplante de organe* (prevenirea rejetului),
- *Altele*: edem cerebral, meningită, şoc septic, traumatisme vertebrale etc.

Loc pt. Tabelul I

3. Posologie

Glucocorticoizii pot fi administraţi *local* (unguente, instilaţii oculare, inhalaţii nazale sau bronşice, supozitoare) sau *sistemic* (P.O. sau I.V.).

Administrarea orală se face, de preferinţă, în *priză unică cotidiană*. Adesea, în practică, dozele mari se administrează în mai multe prize zilnice, pentru a minimaliza efectele adverse gastro-intestinale şi pentru a reduce variaţiile efectului terapeutic de-a lungul zilei. Pentru a respecta ciclul fiziologic circadian al cortizolului şi a reduce riscul de supresie a glandelor suprarenale, glucocorticoizii trebuie administraţi *dimineaţa*, între orele 6^{00} – 8^{00}. Administrarea *alternativă* (odată la două zile) previne riscul supresiei axului hipotalamo-hipofizo-adrenal şi al majorităţii

Manual de nefrologie

celorlalate efecte adverse. Corticoizii cu durată medie de acţiune, precum prednisonul, sunt cei mai potriviţi pentru acest mod de administrare.

Pentru prevenirea recidivelor bolilor autoimune, se recomandă *reducerea progresivă a dozelor* de corticoizi, odată ce a fost obţinută remisiunea. Viteza acestei reduceri (până la eventuala sistare completă) depinde de severitatea bolii, de doza şi durata corticoterapiei de atac şi de riscul supresiei axului HHA. În majoritatea cazurilor, dozele se scad cu 2,5 – 5 mg prednison pe săptămână. Dacă apar semne de insuficienţă corticosuprarenală, sindrom de cortico-dependenţă sau pusee de activitate a bolii în cursul scăderii dozelor, se va reveni la doza precedentă, iar procesul de reducere se va face apoi mai lent. Dozele mari administrate pe o perioadă scurtă (sub două săptămâni) pot fi întrerupte brusc. Dimpotrivă, la pacienţii care au primit steroizi > 1 an, reducerea/oprirea tratamentului se va face foarte lent, pe parcursul mai multor luni.

Hipoalbuminemia creşte efectul terapeutic al corticoizilor (deoarece creşte fracţia plasmatică liberă, nelegată de proteine), ca şi hipotiroidia (când scade sinteza de *corticosteroid-binding globulin*). Dimpotrivă, în insuficienţa hepatică scade conversia prednisonului în metabolitul său activ, prednisolonul).

Bolusul I.V. are un interes dublu: controlul rapid al inflamaţiei şi reducerea dozei totale cumulate.

Indicaţii principale:

- Manifestările extrarenale ale unor maladii sistemice (de ex. în LES cu trombopenie, afectare neurologică sau pulmonară);
- Pusee evolutive de PR;
- Vasculite necrozante (PAN, Wegener, Churg-Strauss); în formele severe se asociază cu plasmafereză;
- Tratamentul de atac al unor sindroame nefrotice primitive sau secundare unor boli sistemice autoimune;
- Transplante de organe: reacţia de grefă contra gazdă după grefa de măduvă osoasă sau rejetul acut de grefă renală.

Posologie: Metilprednisolon 0,5-1 g/bolus. Se administrează în perfuzie I.V. lentă, 30 min – 3h, în 250-500 ml G 5% sau NaCl 0,9%. Se poate administra: a) zilnic, 3-5 zile; b) altern (la 2 zile), 6 zile sau c) o dată pe lună. După fiecare bolus se urmăresc: FC, TA, t° (hemoculturi în caz de febră), starea cerebrală, ECG, K,

Manual de nefrologie

creatinina. Efectele adverse sunt rare dacă se respectă regulile de administrare şi contraindicaţiile:

- complicaţii cardiovasculare: HTA tranzitorie, tulburări de ritm cardiac (favorizate de perfuzia prea rapidă, de hipokaliemie, sau de anomalii cardiace preexistente);
- complicaţii infecţioase: risc mai mare în cazul unor boli predispozante sau asocierii imunosupresoarelor;
- diverse: osteonecroza aseptică; tulburări neuro-psihice (convulsii, hemiplegie, stări psihotice acute) – rare, imprevizibile, risc crescut în caz de antecedente psihiatrice; greaţă, dureri abdominale, stare de rău, flush, artralgii, surescitare şi tulburări de somn.

4. Efecte adverse:

- **Osteoporoza** poate apare la 3-6 luni de tratament. Fiziopatologia este complexă: reducerea absorbţiei intestinale de calciu şi creşterea excreţiei sale urinare, hipogonadismul, dar mai ales creşterea sensibilităţii la PTH. Metode de prevenire: menţinerea unei activităţi fizice cotidiene, alimentaţie bogată în calciu, limitarea fumatului şi a alcoolului, folosirea unei doze minime eficace de corticoizi, tratamentul HTA cu tiazide (reţin calciul). Se recomandă densitometrie osoasă la toate femeile > 50 ani la care se are în vedere un tratament corticoid de > 6 luni. În caz de osteopenie/osteoporoză, se indică tratament cu vitamina D, calciu şi cure secvenţiale cu bifosfonaţi.
- **Sindromul cushingoid** se manifestă prin modificări morfologice, manifestări cutanate, diabet, hipercatabolism protidic, tulburări hidro-electrolitice, HTA, osteoporoză, tulburări psihice. Prevenire: folosirea unei doze minime eficace de corticoizi.
- **Hiperglicemia** apare în special la obezi sau la pacienţi cu antecedente familiale de intoleranţă la glucoză. Prevenire: reducerea consumului de glucide cu absorbţie rapidă. Se impune supravegherea regulată a glicemiei, uneori adaptarea tratamentului hipoglicemiant la diabetici. Diabetul cortizonic este de obicei reversibil după întreruperea tratamentului, dar adesea tardiv.
- **Retenţia hidro-salină** este datorată efectului mineralocorticoid – cel mai intens pentru hidrocortizon, moderat pentru prednison şi prednisolon şi absent pentru

Manual de nefrologie

metilprednisolon şi dexametazonă. Se manifestă prin creştere în greutate, edeme, HTA sau decompensarea unei cardiopatii. Prevenire: regim hiposodat

- **Hipokaliemia** se datorează tot efectului mineralocorticoid (pierdere urinară de K). Manifestări clinice: astenie, parestezii, crampe musculare, constipaţie. Prevenire: supravegherea kaliemiei. Nu se indică sistematic un supliment de K, ci doar în unele situaţii (tratament cu diuretice, digitalice).

- **Hipercatabolismul protidic** poate duce la amiotrofii şi scăderea forţei musculare. Pentru prevenire, se recomandă o alimentaţie bogată în proteine şi activitate fizică regulată. Miopatia cortizonică apare progresiv, este indoloră, apare după câteva săptămâni/luni de tratament şi nu depinde de doză.

- **Hiperlipidemia** se datorează stimulării lipolizei. Se manifestă prin hipercolesterolemie şi hipertrigliceridemie. Se recomandă dietă săracă în glucide şi grăsimi.

- **Tulburări cutanate**. Corticoizii inhibă sinteza de colagen de către fibroblaste. Corticoterapia sistemică induce: hirsutism, acnee, căderea părului, atrofie cutanată, întârzierea cicatrizării, eritroză, vergeturi.

- **Glaucomul** este mai frecvent la diabetici, miopi sau pacienţi cu antecedente familiale de glaucom. Se recomandă control oftalmologic anual.

- **Cataracta posterioară subcapsulară** apare în cazul unor tratamente prelungite > 2 ani. Este bilaterală, ireversibilă, favorizată de diabet. Se impune supraveghere regulată, mai ales la copii şi la diabetici.

- **Tulburările de somn** pot apare din cauza efectului euforizant, excitant al corticoterapiei. Pentru evitarea acestora, se recomandă administrarea în priză unică matinală, sau cel mai târziu la ora 16.

- **Tulburări psihice**. Tulburările psihice grave (tendinţa maniaco-depresivă, agravarea unei psihoze) sunt rare şi reversibile. Dacă apar, necesită reducerea sau întreruperea corticoterapiei, eventual antipsihotice. Preexistenţa unei stări psihotice necontrolate terapeutic contraindică corticoterapia.

- **Efecte adverse cardiace.** Retenţia hidro-salină poate induce HTA sau agravarea unei insuficienţe cardiace. Prevenirea: regim hiposodat, diuretice.

- **Tulburări digestive**: *g*reţuri, vărsături, epigastralgii. Ulcerul gastric/duodenal nu contraindică corticoterapia, dacă se asociază un tratament antiulceros, sub supraveghere clinică şi eventual fibroscopică.

Manual de nefrologie

- **Inhibarea axului corticotrop** determină riscul unei insuficienţe cortico-suprarenale acute după întreruperea tratamentului. Acest risc este mai mare în caz de: doze mari de corticoizi, administrare îndelungată, prize frecvente (se poate reduce riscul prin administrare în priză unică matinală sau în cură alternă), T1/2 plasmatic prelungit (mai mare pentru dexametazonă şi betametazonă decât pentru prednison, prednisolon şi metilprednisolon). Pentru evitarea rebound-ului bolii şi a riscului de insuficienţă CSR acută, se recomandă ca sevrajul unei corticoterapii prelungite să se facă progresiv, în trepte.

- **Osteonecroza aseptică** afectează în special capul femural, poate fi indoloră. Nu există tratament preventiv. Riscul se corelează cu durata tratamentului şi cu doza totală administrată.

- **Diverticulita** survine în special la pacienţii > 50 ani. Corticoizii favorizează staza şi penetrarea bacteriilor în tractul digestiv, precum şi dezvoltarea diverticulilor.

5. Corticoterapia în diferite perioade de viaţă:

- **Creşterea.** Corticoterapia poate induce întârzierea creşterii, din cauza inhibării axului corticotrop. Pentru prevenire, trebuie administrată doza minimă eficace sau asociat un al doilea medicament imunosupresor care să permită reducerea dozei. Se va prefera priza unică matinală şi administrarea în cură alternă. După oprirea corticoterapiei, retardul de creştere este de obicei recuperat ulterior.

- **Contracepţia**. Nu există interacţiuni între corticoizi şi estro-progestative. Steriletul este de evitat, din cauza favorizării infecţiilor.

- **Sarcina.** Nu au fost demonstrate efecte teratogene la om. Prednisonul trece foarte puţin bariera feto-placentară. În schimb, derivaţii fluoraţi pot trece această barieră şi induce o insuficienţă CSR neonatală.

- **Alăptarea.** La doze < 20 mg PDN, trecerea în laptele matern este neglijabilă. La doze mai mari, alăptarea este recomandată la distanţă de ≥ 4 ore de la priza de corticoid, sau, în cazul unei corticoterapii în doze foarte mari şi prelungite, este chiar contraindicată.

- **Vârstnicii**. La aceştia există un risc mai mare de cataractă, osteoporoză şi diverticulită. Se impune supraveghere, doză minimă sau asocierea unui alt imunosupresor.

Manual de nefrologie

II. IMUNOSUPRESOARELE CITOSTATICE

Sunt, de regulă, indicate în două situaţii**:**

- în cazul unei afectări sistemice grave de la început, care ameninţă prognosticul vital sau funcţia unui organ nobil: creier, pulmon, rinichi (de ex. LES cu afectare SNC sau renală, PAN, vasculitele sistemice asociate cu ANCA);
- în cazul unei patologii corticorezistente sau corticodependente, ori când dozele de corticoizi necesare controlului bolii sunt prea mari (citostaticele permiţând reducerea dozei de corticoizi).

Prescrierea unui tratament citostatic necesită o atentă estimare a raportului beneficiu/risc iatrogen şi o supraveghere strictă a eficacităţii şi a eventualelor reacţii adverse.

A. CICLOFOSFAMIDA

1. Mecanism de acţiune:

Ciclofosfamida (CYC) este un medicament *antineoplazic, mielotoxic* şi *imunosupresor*, larg utilizat în oncologie, hematologie şi în bolile autoimune. Este un *agent alkilant*, care inhibă transcripţia şi replicarea ADN-ului, ducând astfel la moartea celulară. CYC este activă în special asupra celulelor aflate în faza de sinteză a ADN.

2. Farmacocinetică:

CYC se absoarbe bine pe cale orală. Se leagă puţin de proteinele plasmatice. T1/2 este 7 ore. Este metabolizată de către ficat. *Iperita fosforamidică* este principalul metabolit activ, iar *acroleina* este metabolitul urotoxic. Trece bariera hemato-encefalică, precum şi pe cea placentară; de asemenea se elimină prin lapte. Excreţia este esenţialmente urinară, parţial sub formă de acroleină.

3. Indicaţii certe:

- Poliartrita reumatoidă – formele grave sau cu vasculită reumatoidă;
- Nefropatia lupică, în special formele proliferative;
- Formele grave de PAN idiopatică şi MPA;

Manual de nefrologie

- Vasculitele necrozante: boala Wegener diseminată (în special cu afectare renală sau pulmonară).

4. Indicaţii probabile:

- Formele neuropsihiatrice grave de lupus;
- Trombocitopenia autoimună din lupus, rezistentă la tratamentul clasic;
- Anumite cazuri de sclerodermie sistemică, în special cu afectare pulmonară;
- Alte vasculite mai rare, cu semne de gravitate, ca: boala Behçet, arterita Takayasu, boala Horton.

5. Indicaţii posibile:

- Forme grave de boală Still a adultului, sarcoidoză, policondrită atrofiantă;
- Anumite cazuri de sindrom Goodpasture (în asociere cu plasmafereza);
- Imunizări anti-factor VIII;
- Uveite autoimune.

6. Contraindicaţii:

- Insuficienţă medulară severă;
- Cistită hemoragică preexistentă;
- Alergie cunoscută la CYC;
- Sarcină şi alăptare.

7. Precauţii:

- La bărbaţi, înainte de iniţierea tratamentului, se propune recoltarea şi conservarea lichidului seminal. La femei, recoltarea de oocite este încă experimentală. Administrarea de LH-RH poate preveni sterilitatea.
- În perioada fertilă, pentru ambele sexe, se recomandă contracepţie, în timpul tratamentului cu CYC şi încă trei luni după încheierea acestuia.
- Se recomandă prudenţă şi reducerea dozelor în caz de insuficienţă renală sau hepatică preexistentă.
- Înainte de începerea tratamentului trebuie căutate şi tratate eventuale infecţii.

Manual de nefrologie

8. Mod de administrare:

- P.O.: cp 50 mg; doza: 2-3 mg/kg/zi;
- I.V. (în perfuzie): fl. 100, 500, 1000 mg; doza: 0,5-1 g/m^2, se repetă la intervale de 2-6 săptămâni (bolusuri, „*pulse-therapy*"). Doza lunară este de 2-4 ori mai mică decât pentru calea orală, astfel încât toxicitatea este mai redusă (cu excepţia tulburărilor digestive şi a neutropeniei).

9. Efecte adverse frecvente:

- **Tulburări digestive** (în special la administrarea I.V.): greţuri, vărsături. Se întâlnesc la 30-60% din cazuri la doze < 1 g, şi la 60-90% la doze > 1 g. Apar precoce, sunt adesea uşoare şi tranzitorii. Tratamentul constă în antiemetice (metoclopramid, ondansetron).
- **Toxicitatea asupra mucoaselor** se manifestă în special la doze mari. Tratament: clătirea gurii cu bicarbonat, soluţii antiseptice.
- **Alopecia** survine în 17-50% din cazuri, la doze mari. Este reversibilă în câteva luni după întreruperea tratamentului. Ca metodă de prevenire, se recomandă purtarea unei căşti refrigerate în timpul perfuziei.
- **Amenoreea** survine în 20-66%. Riscul de sterilitate este mai mare la femeile în vârstă de peste 25 ani şi la doze cumulate mari (> 10 g) de CYC.
- **Azoospermia** survine în până la 60% din cazuri după 6 luni de tratament (în special la doze > 10 g).
- **Toxicitatea medulară**. Mielosupresia survine în 16-66% din cazuri, doză-dependentă.

- ***Leucopenia*** apare la 7-14 zile de la o administrare unică şi este reversibilă după 2-3 săptămâni. Nu are tratament specific. Se recomandă supraveghere hematologică săptămânală în prima lună de tratament, apoi la 2 săptămâni în lunile a 2-a şi a 3-a, apoi lunar. În caz de leucopenie (< 4.000/mm^3), se reduc dozele sau se opreşte administrarea P.O. şi, respectiv, se omite un bolus I.V., iar bolusul următor se reduce cu 25-50% (vezi şi "Tratamentul vasculitelor associate cu ANCA"). Apariţia febrei la un pacient neutropenic impune spitalizare.

- ***Limfopenia*** se întâlneşte aproape constant, după câteva săptămâni de tratament. Durata este variabilă, dar poate persista pe toata durata tratamentului. Numărul limfocitelor trebuie supravegheat cel puţin o data pe lună. Dacă scade < 500/mm^3, este necesară profilaxia pneumocistozei (cu trimetoprim/sulfametoxazol).

Manual de nefrologie

- *Trombocitopenia* şi *anemia* sunt mai rare.

▪ **Toxicitatea vezicală.** Survine în 2-50% din cazuri, din cauza toxicităţii acroleinei asupra mucoasei uroteliale. Este mai frecventă la pacienţii care fac tratament oral zilnic. Hematuria este manifestarea cea mai frecventă, uneori poate fi masivă şi cu risc vital. Se poate asocia cu tulburări micţionale. Simptomele apar, de obicei, după 5-20 zile de la debutul tratamentului şi pot persista 10-12 zile. Cistita se poate croniciza (25%), poate induce fibroză vezicală sau degenerare malignă (3-5%). Hematuria trebuie căutată sistematic cu ajutorul bandeletei urinare. În caz de hematurie masivă, se opreşte CYC şi se efectuează cistoscopie. Prevenirea cistitei hemoragice implică următoarele măsuri:

- CYC P.O. trebuie administrată în priză unică matinală, cu o cantitate mare de lichide, la distanţă de micul dejun. În restul zilei se vor consuma lichide din abundenţă (cel puţin 2 litri, de preferinţă apă minerală alcalină). Se va goli vezica seara la culcare.

- CYC I.V. se administrează dimineaţa devreme, împreună cu o hidratare I.V. abundentă (2-3 l/8 h). Unii recomandă lavaj vezical printr-o sondă cu triplu lumen. Pacientul este sfătuit să consume cantităţi mari de lichide şi să urineze odată înainte de culcare şi odată în cursul nopţii.

- MESNA (mercaptoetansulfatul de sodiu) blochează producţia de acroleină şi formează complexe stabile cu metaboliţii. Se administrează 300 mg I.V. lent, la debutul perfuziei cu CYC, apoi în timpul acesteia, la 4 ore şi la 8 ore. Se poate administra şi pe cale orală.

▪ **Carcinomul vezical tranziţional** poate apare la 16% dintre pacienţi, chiar după 15 ani de la prima expunere la CYC. Aceasta justifică o supraveghere prelungită, prin bandeleta urinară, şi cistoscopie în caz de hematurie. Dacă dozele au fost importante, unii autori propun cistoscopie anuală.

▪ **Infecţiile** pot surveni oricând în cursul tratamentului:

- *Infecţii în contextul neutropeniei*: în acest caz este vorba despre un sepsis grav, cu risc vital. În caz de neutropenie < 1.000/mmc, pacientul trebuie spitalizat şi tratat cu antibiotice cu spectru larg.

- *Infecţii comunitare banale* (pneumonii, sinuzite, infecţii cutanate), ce pot avea o evoluţie gravă, deoarece survin la un pacient imunodeprimat, atât din cauza bolii, cât şi a tratamentului cu CYC. Tratamentul trebuie instituit rapid cu

Manual de nefrologie

antibioterapie empirică adaptată germenilor cel mai frecvent implicaţi în aceste infecţii.

- *Infecţii oportuniste* (= infecţii cu microorganisme nepatogene la individul imunocompetent, dar care pot deveni patogene la imunodeprimat). Cel mai frecvent se întâlnesc infecţii cu *Pneumocystis carinii, Nocardia, Candida, Aspergillus, Criptococcus, Mycobacterii* tipice şi atipice. Aceste infecţii pot îmbrăca forme fruste: absenţa febrei, doar alterarea stării generale, tuse cronică etc.

10. Efecte adverse rare (< 10%):

- Efecte parasimpaticomimetice: congestie nazală, miopie acută;
- Sindrom de secreţie inadecvată de ADH (SIADH);
- Cardiotoxicitate: la doze foarte mari: cardiomiopatie, tulburări de ritm, insuficienţă cardiacă. Tratament: simptomatic, reducerea dozelor, sau chiar întreruperea tratamentului. ECG înainte de fiecare cură.
- Mielodisplazie (2% din cazuri);
- Cancere secundare: căi urinare, sarcoame, limfom.

11. Efecte adverse excepţionale (< 1%):

- Teratogenicitate: anomalii digitale, în cazul administrării în primul trimestru de sarcină.
- Hepatotoxicitate: citoliză, colestază, chiar hepatită fulminantă.
- Anafilaxie: febră, reacţii cutanate, bronhospasm, şoc anafilactic.

B. AZATIOPRINA

1. Mecanism de acţiune:

Azatioprina (AZA) este o thiopurină, analog de hipoxantină, ce acţionează ca un *antimetabolit*, inhibând sinteza de ADN, ARN şi proteine. Este imunosupresoare prin acţiunea sa preferenţială asupra LT (în special asupra LT CD8). Influenţează mai puţin, şi numai la doze mai mari de 5-6 mg/kg/zi, producţia de anticorpi.

2. Farmacocinetică:

Manual de nefrologie

Absorbţia digestivă a AZA este rapidă şi completă. $T_{1/2}$ = 24 ore. Traversează bariera placentară. Este transformată în *6-mercaptopurină* (metabolitul activ), sub acţiunea hipoxantin-guanin-fosforibosil-transferazei (HGPRT). Xantinoxidaza transformă AZA în acid thiopurinic, metabolitul inactiv. Eliminarea este esenţialmente urinară, sub formă de acid thiouric, inactiv, dar cu toxicitate hematologică.

3. Indicaţii:

AZA se utilizează în asociere cu sau în continuarea corticoterapiei, în caz de corticorezistenţă sau corticodependenţă. Indicaţiile sale cele mai frecvente sunt:

- Hepatite autoimune, în asociere cu corticoterapia;
- Poliartrită reumatoidă severă (se obţin ameliorări în 20-30%, permiţând reducerea corticoterapiei);
- LES – în formele severe; permite sistarea CYC şi reducerea corticoterapiei;
- Unele dermatomiozite şi polimiozite: formele corticorezistente pot beneficia de un tratament cu AZA, dar eficacitatea sa pare inferioară metotrexatului; în schimb este o bună soluţie dacă se urmăreşte reducerea dozelor de corticoizi;
- Sindromul Goodpasture: în asociere cu corticoterapia;
- Trombocitopenii şi anemii hemolitice autoimune;
- Forme severe de policondrită atrofiantă, mai ales cu afectare renală;
- Sindromul Churg-Strauss, când corticoterapia este insuficientă, sau în formele corticorezistente;
- Boala Behçet, mai ales în formele oculare;
- Uveite autoimune;
- Boala Crohn, pentru prevenirea recăderilor;
- Crioglobulinemii simptomatice, indiferent de etiologie.

4. Contraindicaţii:

- Sarcina (contraindicaţie relativă, nu au fost demonstrate efecte teratogene) şi alăptarea;
- Alergia la AZA.

5. Precauţii:

Manual de nefrologie

- Evitarea expunerii la soare;
- Diminuarea posologiei în caz de insuficienţă hepatică sau renală;
- Diminuarea posologiei în cazul asocierii cu allopurinol;
- Supraveghere hematologică şi hepatică.

6. Mod de administrare:

AZA se administrează aproape exclusiv pe cale orală (cp. de 25 şi 50 mg). Doza uzuală: 1-2,5 mg/kg/zi, în 1-3 prize.

7. Efecte adverse:

In general, AZA este bine tolerată la doze < 2,5 mg/kg/zi.

- *Toxicitatea digestivă*. Greţurile şi vărsăturile sunt cele mai frecvente. Mai rar, pot apare: ulceraţii bucale, dureri abdominale, diaree. Tratament: simptomatic, igienă bucală, administrarea AZA în timpul meselor.
- *Toxicitatea hematologică* (neutropenie) este reversibilă după reducerea posologiei. Au mai fost descrise trombocitopenii şi anemii. Toxicitatea hematologică survine în 50% din cazuri şi este singurul efect advers ce limitează doza. Tratament: supraveghere hematologică lunară, reducerea dozei dacă GA < 2.500/mmc, sau trombocitopenie <130.000/mmc.
- *Alergia la AZA* este un efect advers rar, dar grav, posibil letal. Se manifestă prin febră, hipotensiune şi oligurie. Tratament: oprirea administrării, măsuri simptomatice.
- *Hepatita şi pancreatita* sunt excepţionale. Tratament: supravegherea transaminazelor lunar. Citoliza regresează după diminuarea dozelor.
- *Oncogeneza*. La pacienţii cu transplante de organe, dar nu şi la cei cu boli autoimune, trataţi cu AZA, s-a observat o incidenţă crescută a bolilor limfoproliferative şi a cancerelor cutanate. La ambele categorii de pacienţi a fost descrisă o frecvenţă mai mare a cancerului de col uterin şi a leucemiei acute mieloblastice.

C. MICOFENOLATUL DE MOFETIL

1. Mecanism de acţiune:

Manual de nefrologie

Micofenolatul de mofetil (MMF) este un ester al acidului micofenolic, care este şi metabolitul său activ. Acidul micofenolic *inhibă inozin-monofosfat-dehidrogenaza* (IMPD), o enzimă implicată în sinteza bazelor purinice. Rezultă blocarea sintezei de ADN şi ARN, mai ales la nivelul limfocitelor T şi B (acestea fiind strict dependente de calea IMPD, în vreme ce alte celule dispun de căi alternative). Astfel, MMF *inhibă selectiv proliferarea limfocitelor T şi B şi producţia de anticorpi*. În plus, inhibă sinteza unor citokine şi molecule de adeziune.

2. Indicaţii certe:

- *Transplantul renal, cardiac şi hepatic* – pentru prevenirea rejetului, împreună cu corticoizi şi ciclosporină.

3. Indicaţii probabile:

- Transplant de pancreas;
- Nefrologie: glomerulonefrite primitive: leziuni minime, GSFS, nefropatia membranoasă, nefropatia cu IgA;
- Dermatologie: psoriazis sever, dermatită atopică, lichen plan, pemfigus, pyoderma gangrenosum, eritem multiform recurent, urticarie refractară;
- Boli autoimune sistemice: LES, sclerodermie, vasculite asociate cu ANCA, boala Behçet, arterita Takayasu, dermatomiozită, polimiozită, sarcoidoză;
- Gastro-enterologie: boala Crohn;
- Neurologie: miastenia gravis, scleroză multiplă.

4. Posologie:

Prezentare: cps 250 mg, cp 500 mg, sol. buvabilă 200 mg/ml, fiole 500 mg.

Dozele: în transplantul renal, 1 g × 2/zi; în transplantul cardiac, 1,5 g × 2/zi; în transplantul hepatic, 1-1,5 g × 2/zi; doze variabile în alte situaţii (de obicei, 1-3 g/zi).

5. Efecte adverse:

- *Tulburări digestive* (36%): diaree, constipaţie, dureri epigastrice, vărsături;
- *Tulburări urinare* (40%): micţiuni imperioase, polakiurie, disurie, hematurie;
- Insomnie, cefalee;

Manual de nefrologie

- Dureri dorsale, toracice, musculare, articulare;
- Infecţii (oportuniste, CMV);
- Tulburări metabolice: hipercolesterolemie, hiperglicemie;
- Toxicitate hematologică (anemie, neutropenie, trombocitopenie) – mult mai rară decât în cazul AZA.

Spre deosebire de metotrexat, AZA şi CsA, este *lipsit de toxicitate hepatică şi renală şi are un risc carcinogen mult mai mic*.

6. Contraindicaţii:

- Alergie la MMF/acid micofenolic;
- Sarcină (efecte teratogene demonstrate la animale de experienţă).

D. CICLOSPORINA

1. Mecanism de acţiune:

Ciclosporina A (CsA) *inhibă calcineurina*, o enzimă ce activează NFAT (*nuclear factor of activated T cells*), care la rândul său activează transcripţia genelor a numeroase citokine, în special *IL-2*. Ca urmare, CsA inhibă proliferarea LT *helper*.

2. Indicaţii:

- Grefe de organe şi ţesuturi – prevenirea şi tratamentul rejetului;
- Grefa de măduvă osoasă – prevenirea rejetului; prevenirea şi tratamentul reacţiei de "grefă contra gazdă";
- Sindroame nefrotice corticodependente şi corticorezistente – GLM şi GSFS primitive – pentru inducţia şi menţinerea remisiunii sau pentru menţinerea unei remisiuni induse de corticoizi (permite reducerea sau chiar oprirea corticoterapiei);
- Psoriazis – forme extinse, severe;
- Poliartrita reumatoidă – forme active, severe;
- Dermatita atopică – forme severe la adult.

3. Contraindicaţii:

- Alergie la ciclosporină;

Manual de nefrologie

- În nefropatiile glomerulare: infecţii necontrolate, tumori maligne evolutive sau în antecedente;
- De evitat în sarcină (efect asupra fătului nu este cunoscut).

4. Posologie:

Prezentare: soluţie buvabilă fl. 50 ml, 100 mg/ml; cps. (microemulsie) 10, 25, 50, 100 mg; ampule injectabile.

- În transplantul renal: Doza iniţială = 6-15 mg/kg/zi. Doza de întreţinere = 2-6 mg/kg/zi. Posologia se adaptează în funcţie de ciclosporinemie (T_0) şi de raportul eficacitate/toleranţă
- În glomerulonefrite: Doza iniţială = 3-5 mg/kg/zi. Doza se ajustează individual, în funcţie de eficacitate (proteinurie) şi de funcţia renală (creatininemie), urmărind doza minimă eficace. Se întrerupe în caz de ineficacitate după 3 luni.

5. Efecte adverse:

- *Insuficienţă renală acută* – reversibilă, doză-dependentă (poate simula o criză de rejet la pacientul cu transplant renal) – sau *cronică* (fibroză interstiţială);
- *Hipertensiune arterială*;
- Sindrom de colestază tranzitoriu;
- Creşterea uricemiei (eventual criză de gută);
- Dislipidemie;
- Tremurături ale extremităţilor;
- Hipertricoză;
- Hipertrofie gingivală (favorizată de o igienă bucală deficitară şi de asocierea cu dihidropiridine);
- Tulburări digestive (anorexie, greaţă, vărsături, diaree).

III. ANTICORPII MONOCLONALI

RITUXIMAB

1. Mecanism de acţiune:

Manual de nefrologie

Rituximab este un *Ac monoclonal himeric anti-CD20*, un Ag de suprafaţă al limfocitelor B, exprimat numai pe celulele pre-B şi B mature. Antigenul CD20 reglează o etapă precoce în procesul de iniţiere a ciclului celular şi a diferenţierii celulare. Rituximab induce o *depleţie selectivă tranzitorie a subpopulaţiei B CD20+*, prin trei mecanisme ipotetice: citotoxicitatea dependentă de complement (CDC), citotoxicitatea celulară Ac-dependentă (ADCC) şi stimularea apoptozei. Depleţia celulelor B poate fi o terapie imunosupresoare eficientă, atât prin reducerea sau abolirea producţiei de anticorpi, cât şi prin anularea rolului celulei B ca celulă prezentatoare de (auto)-Ag.

2. Indicaţii certe:

- *limfoame cu celule B* (non-Hodgkin),
- *poliartrita reumatoidă*

3. Indicaţii posibile (experimentale):

- *boli autoimune*: purpura trombocitopenică trombotică, anemii hemolitice autoimune, miastenia gravis, LES, vasculitele asociate cu ANCA, nefropatia membranoasă primitivă,
- *transplantul renal*: protocoale de desensibilizare, prevenirea şi tratamentul rejetului acut, tratamentul bolilor limfoproliferative post-transplant.

4. Posologie:

Rituximab este condiţionat în flacoane de 100 mg sau 500 mg. În poliartrita reumatoidă (şi în alte boli autoimune), doza uzuală este 1 g I.V., care se repetă după două săptămâni. Preţul de cost este ridicat (aproape 3.000 $ pentru 500 mg).

5. Efecte adverse:

Febra se întâlneşte cel mai frecvent (43%), urmată de hipotensiune (10%) şi bronhospasm (8%). Alte efecte adverse posibile sunt: frisoane, cefalee, greaţă, vărsături, rinită. Acestea survin, de regulă, în timpul perfuziei I.V. şi se remit după oprirea sau încetinirea ritmului acesteia. Efecte adverse mai rare, dar severe, pot fi: neutropenie, trombocitopenie, aritmii cardiace, angor, infarct miocardic, sindrom de detresă respiratorie acută, şoc cardiogen.

Manual de nefrologie

Ac anti-TNFα, *infliximab* (un Ac monoclonal anti-TNF) şi *etanercept* (o proteină de fuziune recombinantă anti-receptor pentru TNF) sunt indicaţi actualmente în: poliartrita reumatoidă, bolile inflamatorii cronice intestinale, boala Behçet, boala Still şi vasculitele cu ANCA. Au mai fost testate în unele studii mici, cu rezultate promiţătoare, în nefropatia membranoasă primitivă. Dintre efectele adverse cele mai frecvente fac parte infecţiile (tuberculoza) şi inducţia unor manifestări autoimune (lupus medicamentos).

Eculizumab este un Ac monoclonal ce se leagă de *factorul C5 al complementului*, blocând astfel progresia cascadei complementului la acest nivel. Este aprobat în SUA pentru nefropatia membranoasă idiopatică, cu statutul de „medicament orfan" (medicament a cărui cercetare este încurajată de guvern, fiind prea scumpă şi neprofitabilă pentru companiile farmaceutice).

Bibliografie:

- Boletis JN. New trends in the treatment of glomerular diseases. 7th BANTAO Congress, 2005
- Adrenal Cortical Steroids. In *Drug Facts and Comparisons*. 5th ed. St. Louis, Facts and Comparisons, Inc.:122-128, 1997
- Calmus Y *et al*. La ciclosporine et ses indications: de la théorie à la pratique. Novartis Pharma S.A., 1999
- Chrousos GP. Mechanisms of action, pp 1198-1200. In: Boumpas DT, moderator. Glucocorticoid therapy for immune mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993; 119:1198-1208.
- Hachulla E. Corticothérapie par voie générale, pp.209-222. En *E. Hachulla et P-Y. Hatron. Détecter les maladies systémiques auto-immunes*. Masson, Paris, 2000
- Helfer EL, Rose LI. Corticosteroids and adrenal suppression: characterizing and avoiding the problem. *Drugs* 1989;38(5):838-845
- Javaid B, Quigg RJ. Treatment of glomerulonephritis: will we ever have options other than steroids and cytotoxics? *Kidney Int* 2005; 67(5):1692-703
- McEvoy GK, Litvak K, Welsh OH *et al*, eds. American Hospital Formulary Service Drug Information, Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists 1997; 2344-2353
- Nesbitt LT. Minimizing complications from systemic glucocorticoid use. *Dermatol Clin* 1995;13(4):925-938
- Pescovitz MD. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant* 2006; 6:859-866
- Queyrel V. Cyclophosphamide, pp. 231-240 et Azathioprine, pp. 251-255. En *E. Hachulla et P-Y. Hatron. Détecter les maladies systémiques auto-immunes*. Masson, Paris, 2000
- Venetz JP, Barbey F, Halabi G. Place du mycophénolate mofétil dans le traitement des glomérulopathies. *Rev Med Suisse* 2003; 574

Manual de nefrologie

Tabel 1. Clasificarea agenţilor glucocorticoizi

		Potenţă relativă		T1/2	
Agent	**Doza echivalentă (mg)**	**Anti-inflamatorie**	**Efect mineralocorticoid**	**Plasmatic (min)**	**Biologic (h)**
Cu durată scurtă de acţiune					
Cortizon	25	0	++	30	8-12
Hidrocortizon	20	0	++	90	8-12
Cu durată medie de acţiune					
Prednison	5	+	+	60	12-36
Prednisolon	5	+	+	200	12-36
Triamcinolon	4	+	0	300	12-36
Metilprednisolon	4	+	0	180	12-36
Cu durată lungă de acţiune					
Dexametazona	0,75	++	0	200	36-54
Betametazona	0,6	++	0	300	36-54

▪

Manual de nefrologie